

AUS DER MED. KLINIK UND POLIKLINIK
(DIREKTOR: PROFESSOR DR. G. A. NEUHAUS)
UND DER SCHILDDRUESENBERATUNGSSTELLE
(LEITER: PROFESSOR DR. P. FREYSCHMIDT)
DER FREIEN UNIVERSITAET BERLIN, KLINIKUM WESTEND

ERGEBNISSE EINER NACHUNTERSUCHUNG VON PATIENTEN
MIT ENDOKRINER OPHTHALMOPATHIE

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWUERDE
AN DEN MEDIZINISCHEN FACHBEREICHEN
DER FREIEN UNIVERSITAET BERLIN

VORGELEGT VON
ANDREA BUCH GEB. LOEBELL
AUS HAMBURG

1971

Aus der Med.Klinik und Poliklinik (Dir.:Prof.Dr.G.A.Neuhaus) und
der Schilddrüsenberatungsstelle (Leiter:Prof.Dr.P.Freyschmidt)
der Freien Universität Berlin, Klinikum Westend

ERGEBNISSE EINER NACHUNTERSUCHUNG VON PATIENTEN
MIT ENDOKRINER OPTHALMOPATHIE

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Andrea Buch geb. Loebell

aus Hamburg

Referent: Professor Dr.med. Peter Freysehmidt
Korreferent: Professor Dr.med. Josef Wollensak



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12.10.1971

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I Einleitung	5
II Zur Pathophysiologie der endokrinen Ophthalmopathie	6
III Fragestellung	9
IV Kriterien zur Diagnose der endokrinen Ophthalmopathie	11
a - Anamnese	11
b - Radiojodtest (Zweiphasenjodstoffwechselstudium)	
c - Der Suppressionstest mit Schilddrüsenhormon	13
d - Der biologische Nachweis von EPF	13
e - Messung des Exophthalmometerwertes	14
V Methodisches Vorgehen bei der Befunderhebung im Rahmen der Nachuntersuchung	16
a) Die Bestimmung der Schilddrüsenfunktion	16
b) Die Feststellung einer endokrinen Ophthalmopathie	16
VI Übersicht über die zur Verfügung stehenden Behandlungsmaßnahmen von endokrinen Ophthalmopathien und der begleitenden Schilddrüsenfunktionsstörungen	17
a) Normalisierung der Schilddrüsenfunktionsstörung	17
b) Verhinderung bzw. Verminderung der EPF-Inkretion	19
c) Blockierung der EPF-Wirkung im periokulären und retrobulbären Bindegewebe	20
VII Zusammensetzung des Krankengutes	22
a) Anzahl der Patienten	22
b) Geschlechtsverteilung	23
c) Alter der nachuntersuchten Patienten	23
d) Zur Ätiologie der endokrinen Ophthalmopathie	24
e) Krankheitsdauer vor Therapiebeginn	26

	<u>Seite</u>
VIII Einteilung der endokrinen Augensymptome in Schweregrade	27
IX Ergebnisse der Nachuntersuchung von Patienten mit endokriner Ophthalmopathie	29
A Ergebnisse bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie bei Hyperthyreose	29
a) Übersicht über das Krankengut	29
b) Therapie und Therapieergebnisse der endokrinen Ophthalmopathie bei Hyper- thyreose	31
Patienten, bei denen nach der Therapie eine euthyreote Funktionslage bestand	32
Patienten, bei denen trotz Therapie die Hyperthyreose fortbestand	35
B Ergebnisse bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie bei Euthyreose	37
a) Übersicht über das Krankengut	37
b) Therapie und Therapieergebnisse der endokrinen Ophthalmopathie bei Euthyreose	37
C Ergebnisse bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie bei Hypothyreose	39
a) Übersicht über das Krankengut	39
b) Therapie und Therapieergebnisse der endokrinen Ophthalmopathie bei Hypothyre- ose	39
X Diskussion der Nachuntersuchungsergebnisse bei endokriner Ophthalmopathie	41
XI Zusammenfassung	48
XII Tabellarischer Anhang	51
XIII Literaturverzeichnis	57

Häufig gebrauchte Abkürzungen

AS	Antithyreoidale Substanzen
DT ₃	D-Trijodthyronin
DT ₄	D-Thyroxin
e.O.	endokrine Ophthalmopathie
Ex.	Exophthalmus
EPF	Exophthalmus produzierender Faktor
Fav	Favistan
ICD	Intercornealdistanz
LATS	Long-Acting-Thyroid-Stimulator
Lö	Lidödeme
LT ₃	L-Trijodthyronin
LT ₄	L-Thyroxin
Neo	Neothyron
PBJ	Protein Bound Iodine
PB ¹³¹ J	Radioaktivität des PBJ 48 Stunden nach einer Spürdosis ¹³¹ J
Pitu	Pitufren
RJ-Th	Radiojodtherapie
Retro	Retrobulbärbestrahlung
Resp	Reserpin
SD	Schilddrüse
sub.Res.	subtotale Resektion der Schilddrüse

I Einleitung

Das Krankheitsbild der endokrinen Ophthalmopathie ist die klinische Ausdrucksform einer Störung in Organen, die biologisch der Schilddrüse übergeordnet sind. Obwohl das Krankheitsbild schon länger als 100 Jahre bekannt ist, sind bisher weder Ätiologie noch Pathogenese bis in ihre Einzelheiten geklärt: Schilddrüsenfunktion, Hypophysenfunktion, Zentralnervensystem und Gewebsstoffwechsel sind die Faktoren, die in der Pathogenese, bei der Diagnose und der Therapie zu bedenken sind (21).

Im Laufe von 4 Monaten wurde in der Schilddrüsenberatungsstelle der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin eine ambulante Nachuntersuchungsreihe durchgeführt. Dabei wurden die Schilddrüsenfunktion und der Augenbefund von Patienten, die an einer endokrinen Ophthalmopathie litten, analysiert und mit den Anfangs- und Zwischenbefunden verglichen, um über den bisherigen Therapieerfolg oder -mißerfolg Aussagen machen zu können. Von 578 nachuntersuchten Patienten hatten 64 eine endokrine Ophthalmopathie, die in den Jahren 1961 bis 1966 in der Schilddrüsenberatungsstelle der FU Berlin behandelt worden war. Von 59 Patienten konnten die Befunde vergleichend ausgewertet werden.

II Zur Pathophysiologie der endokrinen Ophthalmopathie

Eine wichtige Rolle in der Entstehung der e.O. spielt der exophthalmusproduzierende Faktor (EPF). Dieser ist immer in der Hypophyse nachzuweisen (21/48) und steht biochemisch dem Thyreotropin (TSH) nahe, ohne jedoch selbst thyretrope Eigenschaften zu besitzen (9,10). Wahrscheinlich handelt es sich um ein Zwischenprodukt bei der Synthese des TSH (22). EPF wird normalerweise nicht sezerniert. Man sieht ihn als Ausdruck einer hypophysären Fehlinkretion an (1,6,11,21). Die Entwicklung eines Exophthalmus scheint demnach nur dann möglich zu sein, wenn die Funktion des Hypophysenvorderlappens (HVL) gestört ist, und der Reglermechanismus zwischen HVL und Schilddrüse versagt. Nach HORSTER sind folgende Konstellationen möglich:

Schilddrüsenfunktion	HVL - Funktion	endokr. Ophthalmopathie
Euthyreose	nicht intakt	möglich
Hyperthyreose	nicht intakt	möglich
toxisches Adenom	intakt	nicht möglich
Hyperthyreosis factitia	intakt	nicht möglich
prim. Hypothyreose	nicht intakt	möglich
sek. Hypothyreose	nicht intakt	nicht möglich

Tabelle 1: Schilddrüsenfunktion und Hypophysenvorderlappenfunktion bei endokriner Ophthalmopathie

Die mangelnde funktionelle Integrität des HVL läßt sich bei einer endokrinen Ophthalmopathie folgendermaßen belegen:

1. Das PB¹³¹J ist über die Norm pathologisch erhöht.
2. Der Suppressionstest mit L-Trijodthyronin fällt negativ aus.
3. Im Serum ist der sog. EPF nachweisbar.

Der EPF induziert in den praedisponierten Geweben die Ausbildung eines muzinösen Ödems. Prädisponierte Gewebe sind

das retrobulbäre Bindegewebe, das Interstitium der Augenmuskeln, die Augenlider und die zu lokalem Myxödem neigenden Körperpartien. Man nimmt an, daß diese Gewebe besonders empfindlich auf einen lokalen Thyroxinmangel und auf einen hypophysären Stimulus (22,31) reagieren, denn Thyroxinmangel allein oder EPF-Sekretion allein scheinen nicht für die Manifestation einer endokrinen Ophthalmopathie auszureichen (19).

Inwieweit der im Blut nachzuweisende EPF allein oder in Verbindung mit dem oft nachzuweisenden Immunglobulin, dem Long-Acting-Thyroid-Stimulator (LATS) (30,37,38,39,44,45,51) die endokrine Ophthalmopathie verursacht, bleibt vorläufig ungeklärt. Auch die Frage, wie sich durch diese beiden Faktoren die Seitenlokalisation bei einseitiger endokriner Ophthalmopathie erklären läßt, ist noch nicht zu beantworten. EPF wirkt in erster Linie auf das retrobulbäre Gewebe. Warum EPF gerade dort eine Wirkung hat, und ob zusätzlich auch gewebeeigene oder unbekannte thyreogene Faktoren eine Rolle spielen, ist unbekannt.

Bei dem lokalen Geschehen handelt es sich nach der heutigen Auffassung um eine Depolarisierung von Bindegewebsfibrillen infolge einer Störung im Hyaluronidasemechanismus und einer vermehrten Bildung von Mukopolysacchariden (36) anstelle von fibrillärem Bindegewebe. Dadurch verquillt das Bindegewebe (50). Als Folge kommt es zu einer Volumenvermehrung des retrobulbären Gewebes mit venöser und lymphatischer Abflußbehinderung, die zunächst zu einem einfachen Ödem und durch Polymerisation der Mukopolysaccharide später zu einem muzinösen Ödem führt (22). Dieses läßt sich im Retrobulbär-raum oder im Interstitium der extraokulären Muskeln oder in den Augenlidern nachweisen (32). Man muß diese Hypothese noch erweitern, da der im Serum häufig nachzuweisende LATS auf immunologische Vorgänge hinweist, die ebenfalls an der lokalen Myxödementwicklung beteiligt sein können. (21/46).

Es wird immer wieder betont, daß diese Stoffwechselstörungen

nicht auf die retrobulbären, periokulären und prätibialen Gewebe beschränkt sind, sondern auch im Herzmuskel und anderen Skelettmuskeln nachzuweisen sind (26/29/33).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung wird das Bindegewebe durch Fettgewebe ersetzt, wodurch die Protrusio bulbi fixiert wird. Neurovegetative Komponenten scheinen in den Symptomenkomplex der endokrinen Ophthalmopathie miteinzuspielen, da der Erkrankung oft eine Retraktion des Oberlides (DALRYMPLE-Zeichen) vorausgehen kann, und Ophthalmoplegien unabhängig vom Grad der endokrinen Ophthalmopathie auftreten können.

Bezüglich des Verlaufs der endokrinen Ophthalmopathie ist bekannt, daß diese in Phasen mit Spontanremissionen verlaufen kann (13), so daß die Beurteilung therapeutischer Maßnahmen insofern schwierig ist, als für den Beobachter nicht feststeht, zu welchem Zeitpunkt im Ablauf der Erkrankung seine therapeutischen Maßnahmen einsetzen.

Die Therapie der endokrinen Ophthalmopathie kann unter den derzeitigen Kenntnissen von Pathogenese, Ätiologie und Verlauf weitgehend nur eine empirische sein. Beobachtungen an einem großen Krankengut von Patienten mit endokriner Ophthalmopathie sind daher von Wichtigkeit für die Beurteilung des Effektes von Therapiemaßnahmen.

III Fragestellung

Wie bereits erwähnt, sind Ätiologie und Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie weitgehend unbekannt. Weiterhin bestehen keine genauen Kenntnisse über die ätiologischen Momente, die zur Inkretion von EPF führen, über die Faktoren, die die lokale Ansprechbarkeit auf EPF bedingen und über die Entstehungsursachen der einseitigen endokrinen Ophthalmopathien. Daher ist die endokrine Ophthalmopathie und ihre Behandlung ein klinisches Problem und entbehrt bisher einer rationalen Konzeption.

Der Nachweis von EPF im Serum ist die für eine endokrine Ophthalmopathie typische biologische Reaktion (17/23). Er kann bei allen endokrinen Ophthalmopathien nachgewiesen werden, gleichgültig, ob die Augensymptome mit einer Hyper-, Eu- oder Hypothyreose, bzw. mit einem Cushing-Syndrom (49), einer Akromegalie (5/49) oder einer anderen endokrinen Funktionsstörung verbunden sind (21), sofern die endokrine Ophthalmopathie noch progredient ist. Andererseits läßt sich der EPF auch gelegentlich im Serum von Patienten nachweisen, ohne daß endokrine Augensymptome beobachtet werden können (19/24). Auch bei diesen Patienten liegt immer eine endokrine Funktionsstörung vor, die zu der Fehlsekretion von EPF führt.

Der Nachweis von EPF im Serum gelingt nur in den ersten Jahren nach der Manifestation der Augensymptome, später wird der Nachweis negativ, wenn das Augenleiden nicht mehr hormonell stimuliert wird (21). Vor jeder therapeutischen Maßnahme gilt es daher zwei Fragen zu klären:

- a) ist der Exophthalmus mit einer Störung der SD-Funktion verbunden,
- b) ist der Exophthalmus progredient oder stationär.

Der Exophthalmus führt schon sehr bald zu einer Veränderung des Gesichtsausdruckes und stellt für den Patienten oft

eine zusätzliche psychische Belastung dar. Gleichzeitig besteht bei diesem Augenleiden auch immer eine Gefahr für das Sehvermögen: durch den mangelnden Lidschluß wird der Augapfel nicht mehr ausreichend mit Tränenflüssigkeit benetzt. Konjunktivitis, Chemosis, Kornealulzerationen können die Folgen sein und lokale Infektionen schließlich zum Verlust des Sehvermögens führen (8).

Aus diesen Gründen ist eine möglichst frühzeitige Erkennung und Behandlung dieses Leidens indiziert. Eine konservative Therapie, außer der Lokalbehandlung, ist nur solange sinnvoll und hat Aussicht auf Erfolg, als das Augenleiden noch hormonell stimuliert wird und noch nicht in das stationäre Stadium eingetreten ist (21).

Die Nachuntersuchungsreihe sollte über folgende Fragen Aufschluß geben:

- 1) Genügt es, nur die Störung der Schilddrüsenfunktion zu behandeln, ohne gleichzeitig eine spezielle Therapie der endokrinen Ophthalmopathie durchzuführen.
- 2) Gibt es besondere Verlaufsformen, bei denen gleichzeitig neben der Behandlung der Schilddrüsenfunktionsstörung eine spezielle Therapie der endokrinen Ophthalmopathie durchgeführt werden sollte.
- 3) Durch welche Kriterien läßt sich die therapeutische Wirksamkeit bestimmen.
- 4) Welche von den zur Verfügung stehenden Behandlungsmaßnahmen hat den klinisch besten Effekt.

IV Kriterien zur Diagnose der endokrinen Ophthalmopathie

a - Anamnese

Durch eine sorgfältige Erhebung der Anamnese lassen sich oft typische, wenn auch nicht pathognomonische Symptome erfahren, die zur Erkennung der endokrinen Ophthalmopathie wertvolle Dienste leisten können. Es ist wichtig, den Patienten nach der Dauer der geschilderten Beschwerden zu fragen, ob der Exophthalmus in letzter Zeit zugenommen habe und ob eventuell eine Behandlung, welche die Schilddrüsenfunktion beeinflußt haben könnte, durchgeführt worden ist. Folgende Symptome werden von den Patienten häufig angegeben:

- 1) Licht- und Zugempfindlichkeit der Augen,
- 2) Stirnkopfschmerzen,
- 3) "Sandkorngefühl",
- 4) Lidödeme,
- 5) Hervortreten des Augapfels,
- 6) Störung der Lidbeweglichkeit,
- 7) Störung der Augapfelbeweglichkeit,
- 8) Entzündliche Veränderungen an der Augenbindehaut oder/und am Auge selbst.

ad 1 Helles Licht und Wind lassen die Augen leicht tränen.

ad 2 Stirnkopfschmerzen treten besonders häufig morgens auf.

ad 3 Das Sandkorngefühl tritt besonders beim Schließen des Lides infolge der wechselnden retrobulbären Druckverhältnisse auf.

ad 4 Ursache der Lidödeme ist eine muzinöse Verquellung des periokulären Bindegewebes, hervorgerufen über eine Stimulierung des Mukopolysaccharidstoffwechsels.

ad 5 Das abnorme Hervortreten des Augapfels aus der Orbita wird als Exophthalmus bezeichnet. Der zum Hervortreten führende Druck kommt bei der endokrinen Ophthalmopathie dadurch zustande, daß retrobulbär eine Vermehrung der Mukopolysaccharide in der Grundsubstanz des Bindegewe-

bes mit Wasserretention und letztlich eine Umwandlung in Fettgewebe eintreten.

ad 6 Neben den Veränderungen im Bindegewebe scheinen auch neurogene Faktoren eine Rolle zu spielen: Die Einschränkung der Lidbeweglichkeit resultiert aus der Funktionsstörung des M. levator palpebrae. Er zeigt eine vermehrte Kontraktionsbereitschaft (16). Man spricht von dem DALRYMPER-Zeichen bei einer vermehrten Retraktion des Oberlides. Das Zeichen nach v. GRAEFE liegt vor, wenn beim Blick nach unten das Oberlid nicht nachfolgt, so daß Teile der Sklera sichtbar bleiben. Eine Verminderung der Lidschlagfrequenz wird STELLWAG-Zeichen genannt.

ad 7 Oft ist die Beweglichkeit der Bulbi durch Augenmuskelparesen eingeschränkt. Die Ursache der Augenmuskelparesen ist entweder im Muskelgewebe, im versorgenden Nerven oder im ZNS lokalisiert (16/25). Augenmuskelparesen und -plegien führen zu Doppeltsehen und Abweichungen des Auges von der ursprünglichen Bulbusachse. Die Konvergenzschwäche bezeichnet man als MOEBIUS-Zeichen.

Die besprochenen Symptome können in unterschiedlichen Schweregraden, einzeln oder kombiniert, vorhanden sein. Eine Beeinträchtigung des Sehens kann außer durch die genannten Mechanismen auch durch folgende Sekundärveränderungen bedingt sein:

ad 8 Durch die mangelnde Benetzung des Augapfels mit Tränenflüssigkeit und durch lokale Infektionen (Chemosis, korneale Infektionen und Ulzerationen).

b - Radiojodtest

Zweiphasen-Jodstoffwechselstudium mit J^{131} nach Horst. Bei einer endokrinen Ophthalmopathie liegt auch bei klinischer Euthyreose oft eine intrathyreoidale Jodumsatzbeschleunigung vor, erkennbar an der Erhöhung des ^{131}PBJ -Wertes nach 48 Stunden über 0,25% der Dosis pro Liter Serum,

am rascheren Ansteigen und schnelleren Abfallen der Jodaufnahme-kurve der Schilddrüse.

c - Der Suppressionstest mit Schilddrüsenhormon

Nach acht- oder mehrtägiger oraler Applikation von Schilddrüsenhormonpräparaten wird der Radiojodtest wiederholt und mit den Werten des ersten Testes verglichen. Kann eine Erniedrigung (Suppression) der Zweitwerte von mehr als 20% registriert werden, so gilt der Suppressionstest als positiv, d.h. normal. Bei fehlender Suppression wird eine Störung des sog. Reglermechanismus angenommen: in diesem Fall hat die mehrtägige Gabe von Schilddrüsenhormon nicht - wie bei intaktem Reglermechanismus - über eine Drosselung der hypothalamisch gesteuerten hypophysären Thyreotropinsekretion eine Minderung der thyreoidalen Hormonproduktion und -sekretion auslösen können. Dieser Defekt in den hormonellen Steuerungsfunktionen scheint ebenfalls von besonderer Bedeutung bei der Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie zu sein.

d - Der biologische Nachweis von EPF (nach McKenzie in der Modifikation von Horster und Schleusener) (23)

1. Vorbereitung

Je 6 Goldfische von 4-8 g Körpergewicht werden unter besonders konstanten Licht- und Temperaturverhältnissen gehalten. Sie bekommen tetraminhaltiges Futter, am Versuchstag selbst erhalten sie kein Futter. 24 Stunden vor Versuchsbeginn werden die Fische aus einem großen Sammelbecken in separate Aquarienabteilungen umgesetzt. 6 markierte Fische befinden sich jeweils in einem Abteil. Nach 24stündiger Nahrungskarenz wird die Inter-cornealdistanz (ICD) zum ersten Mal mittels eines Spezialmikroskops (Firma Fuess/Berlin) gemessen, wobei der Goldfisch in einer Halterung gelagert wird und die ICD über einen Meßstab in Millimeter abzulesen ist.

2. Kontrollen

2a) Kaltblütler NaCl - Lösung (0,1 ml/2 g Körpergewicht) werden via Kloake in das Coelom injiziert. 4 Stunden später erfolgt die Kontrollmessung der ICD, um Spontanschwankungen der ICD zu registrieren. Diese Untersuchung wird ebenfalls an 6 Fischen ausgeführt.

2b) Es werden 100 mE eines exophthalmogenen TSH-Standardpräparates (Firma Organon) injiziert, um die Ansprechbarkeit der Fische zu kontrollieren. Nach richtig durchgeführter Injektion dieses EPF-haltigen TSH-Präparates muß die ICD der Fische in 4 Stunden um mehr als 5% zugenommen haben. Diese Zunahme der ICD gilt als Nachweis einer exophthalmogenen Aktivität, d.h. von EPF. Der Versuch erfolgt ebenfalls an 6 Fischen.

3. EPF-Bestimmung

3a) Injektion von nativem Patientenserum (0,1 ml/2 g Körpergewicht) via Kloake in das Coelom. Pro Serum werden wiederum 6 Fische benutzt.

3b) Nach 4 Stunden erfolgt die Messung der ICD. Falls es zu keiner signifikanten Änderung der ICD gekommen ist, wird abermals Serum injiziert und eine weitere Messung erfolgt nach 4 Stunden. Hat die ICD inzwischen um mehr als 5% zugenommen, gilt diese Zunahme als Nachweis von EPF im Serum.

e - Messung des Exophthalmometerwertes

Der Exophthalmus wird mit dem Spiegelexophthalmometer nach HERTEL gemessen. Man mißt den Abstand vom lateralen Orbitalrand zum Hornhautscheitel. Bei den immer durchgeführten mehrfachen Messungen ist es wichtig, stets den gleichen Basiswert an dem Gerät einzustellen. Der Meßwert beträgt im Mittel bei Männern 17 mm und bei Frauen 16,8 mm. Die Streuung ist relativ groß und liegt etwa zwischen 11 und 22 mm (16). Im allgemeinen läßt sich sagen, daß es sich bei Meßwerten über 20 mm um einen Exophthalmus handelt.

Aber auch schon bei geringeren Werten wurde mit Sicherheit ein Exophthalmus aufgrund der klinischen Symptomatik oder des Nachweises von EPF im Serum festgestellt. Der Zustand der Augen vor Krankheitsbeginn muß berücksichtigt werden. Alte Photographien, Beobachtungen des Kranken selbst und von Angehörigen können Hinweise geben.

Fehlerquellen: Starke Lidödeme können einen verfälschten Ablesewert am Spiegelexophthalmometer ergeben, da es unmöglich werden kann, daß dieses ausreichend fest auf den knöchernen Orbitarand aufgesetzt werden kann. Bei Rückbildung des Lidödems "scheint" dann der Exophthalmometerwert zugenommen zu haben.

Einen wirklichen Aussagewert haben also nur ständige Verlaufskontrollen.

V Methodisches Vorgehen bei der Befunderhebung im Rahmen der Nachuntersuchung

a) Die Bestimmung der Schilddrüsenfunktion

Zunächst wurde bei allen Patienten die Funktionslage der Schilddrüse festgestellt. Folgende Kriterien trugen zur Diagnose bei:

1. Subjektive Beschwerden: Nervosität, Schlaf, Haarbeschaffenheit, Wärme- bzw. Kälteintoleranz, Appetit, Verhalten des Körpergewichts, Herzbeschwerden, Stuhlgang, Hautbeschaffenheit, Temperatur.
2. Objektive Symptome: Gewicht, Puls, Blutdruckamplitude, Tremor, Umfang und Tastbefund des Halses, Hautbeschaffenheit.
3. Laboruntersuchungen: Radiojodtest mit J^{131} (Zweiphasenstoffwechselstudium), Schilddrüsenzintigraphie, Bestimmung des proteingebundenen J^{127} , Cholesterinbestimmung im Serum.

b) Die Feststellung einer endokrinen Ophthalmopathie

Die a.O. wurde nach folgenden Kriterien beurteilt:

1. Subjektive Beschwerden: Druck hinter den Augen, trübende Augen, Licht- und Zugempfindlichkeit der Augen, "Sandkorngefühl", Verschwommen- und Doppeltsehen, vergrößerte Augenpartien, Hervortreten des Augapfels.
2. Objektive Symptome: Exophthalmus (gemessen mit dem HERTEL'schen Spieglexophthalmometer), Lidödeme, erhöhter Retrobulbärdruck, Störung der Lidbeweglichkeit: DALRYMPER, V. GRAEFE, STELLWAG-Zeichen, Augenmuskelschwäche bzw. Lähmungen: MOEBIUS-Zeichen, Schielstellung, Doppeltsehen.
3. Laboruntersuchungen: Biologischer Nachweis von EPF.

Nach diesen Untersuchungen ist man in der Lage, die Schilddrüsenfunktionsstörung zu definieren und den Schweregrad der endokrinen Ophthalmopathie zu beurteilen. Da ein Teil der Untersuchungen mehrmals während der Beobachtungszeit durchgeführt wurde, ließ sich in den meisten Fällen feststellen, ob der Exophthalmus progredient oder stationär war.

VI Übersicht über die zur Verfügung stehenden Behandlungsmaßnahmen von endokrinen Ophthalmopathien und der begleitenden Schilddrüsenfunktionsstörungen

Da die Ursache der endokrinen Ophthalmopathie noch nicht völlig geklärt ist, muß die Therapie vorläufig noch mehr oder weniger empirisch erfolgen. Eine wichtige Rolle in der Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie spielt sicherlich die hypophysäre Fehlinkretion von EPF, die Schilddrüsenfunktionsstörung und Veränderungen im retrobulbären Gewebsstoffwechsel (1/6/11/21/31/48). Folglich wird therapeutisch versucht, in diese gestörten Vorgänge einzugreifen, mit folgenden Zielen:

- a) Normalisierung der Schilddrüsenfunktionsstörung
- b) Verhinderung bzw. Verminderung der EPF-Inkretion
- c) Blockierung der EPF-Wirkung im periokulären und retrobulbären Bindegewebe.

ad a) Normalisierung der Schilddrüsenfunktionsstörung

1. Endokrine Ophthalmopathie bei Hyperthyreose

Das Ziel der Therapie von Hyperthyreosen ist die Normalisierung des erhöhten Schilddrüsenhormonspiegels im Blut. Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen haben gelehrt, daß offenbar eine plötzliche Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels nicht nur zu vermehrter TSH-Inkretion, sondern auch zu pathologischer EPF-Inkretion führen kann (13/21). Die Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels bei der hyperthyreoten endokrinen Ophthalmopathie sollte daher so schonend wie möglich erfolgen, um eine Verschlimmerung des Augenbefundes zu vermeiden. Ist die subtotale Resektion einer hyperthyreoten Schilddrüse indiziert, so muß postoperativ Schilddrüsenhormon verabreicht werden, um eine Zunahme der EPF-Inkretion zu vermeiden. Durch die Senkung des

Schilddrüsenhormonspiegels nach der subtotalen Resektion wird der Thyreotropinspiegel im Serum vorübergehend erhöht und gleichzeitig ist in den ersten postoperativen Tagen EPF im Serum nachzuweisen (21).

Postoperativ sollte daher Schilddrüsenhormon verabreicht und die Dosis erst 8-10 Wochen nach der Operation reduziert werden, um sie dann nach weiteren 4-6 Wochen ganz abzusetzen. Der Patient muß weiterhin in ärztlicher Kontrolle bleiben, damit eine erneute Progredienz der endokrinen Ophthalmopathie rechtzeitig erkannt werden kann.

Bei der medikamentösen antithyreoidalen Therapie sind gleiche Vorsichtsmaßnahmen notwendig: Bei der anfangs oft hohen Dosierung von Thyreostatika kann es ebenfalls zu einem schnellen Abfall des Schilddrüsenhormonspiegels kommen, wenn nicht gleichzeitig Schilddrüsenhormon zugeführt wird (40/41/42).

Die Behandlung einer endokrinen hyperthyreoten Ophthalmopathie mit Radiojod sollte in mehreren Sitzungen, also fraktioniert, erfolgen (16/21), um ebenfalls einen zu schnellen Abfall des Schilddrüsenhormonspiegels zu vermeiden, obwohl die biologische Strahlenwirkung von Radiojod bereits protrahierter als bei den vorher angegebenen Therapieverfahren erfolgt.

2. Endokrine Ophthalmopathie bei primärer Hypothyreose

Eine endokrine Ophthalmopathie bei Hypothyreose kann nur dann progredient sein, wenn im Verlauf oder als Folge von funktionsvermindernden Maßnahmen an der Schilddrüse eine pathologische EPF-Inkretion fortbesteht oder einsetzt (13). Die vorübergehende relativ schnelle Senkung des

Schilddrüsenhormonspiegels nach subtotaler Schilddrüsenresektion hyperthyreoter Strumen, nach Radiojodbehandlung von Hyperthyreosen und unter Behandlung von Hyperthyreosen mit antithyreoidalen Substanzen ohne gleichzeitige Applikation von Schilddrüsenhormon - wodurch eine vermehrte EPF-Inkretion ausgelöst wird - ist hierbei offenbar ätiologischer Faktor (13). Welchen Einfluß der Long-Acting-Thyroid-Stimulator (LATS), sofern er im Blut nachgewiesen werden kann, ausübt, ist noch weitgehend unbekannt. Die meisten Autoren zweifeln nicht mehr an dem Antigencharakter des LATS (22/46), so daß immunologische Vorgänge bei der Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie beteiligt sein können. Bei 21 der nachuntersuchten Patienten mit endokriner Ophthalmopathie ließ sich katamnestisch das Auftreten oder die Verschlechterung derselben nach einem funktionsvermindernden Eingriff an der Schilddrüse mit Sicherheit feststellen. Die Normalisierung der Schilddrüsenfunktion bei Hypothyreose wird durch eine möglichst schnelle Substitution mit Schilddrüsenhormon zu erreichen versucht.

- ad b) Verhinderung bzw. Verminderung der EPF-Inkretion
Eine Verminderung der EPF-Inkretion erzielt man bei der hyperthyreoten endokrinen Ophthalmopathie durch die gleichzeitige Gabe von Schilddrüsenhormon neben der operativen, antithyreoidalen oder der Radiojodbehandlung.
Bei der hypothyreoten endokrinen Ophthalmopathie muß die Vollsubstitution im Gegensatz zum sonstigen Vorgehen möglichst schnell erreicht werden, um die EPF-Inkretion zu bremsen (13).

Auch bei der euthyreoten endokrinen Ophthalmopathie wird versucht, durch exogen zugeführtes Schilddrüsenhormon die EPF-Inkretion zu verringern.

ad c) Blockierung der EPF-Wirkung im periokulären und retrobulbären Gewebe

Der Versuch, die periokulären und retrobulbären Bindegewebsveränderungen zu verhindern oder rückgängig zu machen, ist nur so lange sinnvoll, als das Bindegewebe noch nicht durch Fettgewebe ersetzt ist. Folgende Behandlungsverfahren stehen bisher zur Verfügung:

- 1) Orale und lokale Applikation von Glukokortikoiden
- 2) Hyaluronidasebehandlung
- 3) Röntgenbestrahlung des Retrobulbär-
raumes und der Hypophyse.

ad 1) Orale und lokale Applikation von Glukokortikoiden

Der positive Effekt der Glukokortikoide wird auf ihre antiphlogistischen und depolymerisierenden Eigenschaften zurückgeführt (4/12/14). Eine Glukokortikoidtherapie darf nur unter Beachtung der Kontraindikationen durchgeführt werden. Von einigen Autoren wird die Dauertherapie (49) bevorzugt, während andere eine hochdosierte Stoßtherapie anwenden (32).

ad 2) Hyaluronidasebehandlung

Die lokale Zunahme der Mukopolysaccharide im retrobulbären Gewebe führte zur Suche nach depolymerisierenden Enzymen, die in der Therapie Verwendung finden könnten. Einige Autoren führten daher bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie eine Hyaluronidasebehandlung durch. Sie hatten keinen Erfolg (27/35/34).

ad 3) Röntgenbestrahlung des Retrobulbärarraumes
und der Hypophyse

Bei der Hypophysenbestrahlung hatte man die Vorstellung, daß sie die Inkretion von EPF zu bremsen imstande sein würde. Das scheint jedoch nicht der Fall zu sein (13). Nach der Bestrahlung ließ sich nämlich keine Funktionsänderung nachweisen. Der Effekt der Hypophysen- ebenso wie der retrobulbären Bestrahlung besteht in einer Wirkung auf das retrobulbäre Bindegewebe: Die Röntgenstrahlen sollen zu einer Verminderung der muzinösen Verquellung des retrobulbären Gewebes führen (21).

Als letztes soll ein Therapieverfahren genannt werden, das bei der LATS-positiven endokrinen Ophthalmopathie nach Fehlschlagen aller anderen Behandlungsmaßnahmen bei progredienter endokriner Ophthalmopathie angewandt werden kann: Es besteht in der Total-exstirpation der Schilddrüse bzw. ihrer Funktionsausschaltung durch hochdosierte Radiojodtherapie (7). Dabei geht man von der Vorstellung aus, daß LATS oder ein anderer, noch unbekannter thyreogener Faktor die Progredienz der endokrinen Ophthalmopathie mitbedingt (7).

VII Zusammensetzung des Krankengutes

a) Anzahl der Patienten

In den Jahren 1961-1966 wurde bei 2007 von über 6000 Patienten in der Schilddrüsenberatungsstelle der FU Berlin eine Schilddrüsenerkrankung verifiziert. Von diesen litten 189 an einer endokrinen Ophthalmopathie, also 9,4%.

Zu der von uns durchgeführten Nachuntersuchung erschienen insgesamt 578 schilddrüsenkranke Patienten, von denen 64 an einer endokrinen Ophthalmopathie litten. Allerdings konnten nur die Ergebnisse von 59 dieser 64 Patienten ausgewertet werden, da sich 5 erst seit kurzer Zeit in Behandlung befanden, so daß das Therapieergebnis nicht sicher zu beurteilen war (Tab. 2).

<u>Schilddrüsenfunktion</u>	<u>ohne e.O.</u>	<u>mit e.O.</u>	<u>gesamt</u>
Hyperthyreose	122	45	167
Euthyreose	334	15	349
Hypothyreose	58	4	62
gesamt	514	64	578

Tab. 2: Funktionslage bei 578 nachuntersuchten Patienten und Anteil der Patienten mit endokriner Ophthalmopathie.

Von den 64 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie hatten 4 einen einseitigen Exophthalmus und 5 der 64 Patienten wiesen gleichzeitig ein prätibiales Myxödem auf. In den folgenden Tabellen werden nur noch die 59 Patienten berücksichtigt, bei welchen die Ergebnisse der Nachuntersuchung verwertbar waren, da der Beobachtungszeitraum sich über 2-5 Jahre erstreckte.

b) Geschlechtsverteilung

<u>Schilddrüsenfunktion</u>	<u>männlich</u>	<u>weiblich</u>	<u>gesamt</u>
Euthyreose	3	11	14
Hyperthyreose	3	38	41
Hypothyreose	2	2	4

Tab. 3: Geschlecht der nachuntersuchten Patienten mit endokriner Ophthalmopathie.

In Tab. 3 wird die Geschlechtsverteilung wiedergegeben: Das weibliche Geschlecht erkrankt an endokrinen Ophthalmopathien häufiger als das männliche, doch ist der Geschlechtsquotient im Vergleich zu den Schilddrüsenerkrankungen insgesamt kaum verschoben. Er verhält sich bei den Schilddrüsenerkrankungen männlich:weiblich wie 20:80% und bei den endokrinen Ophthalmopathien männlich:weiblich wie 13,5:86,5%.

c) Alter der nachuntersuchten Patienten

Es wird das Alter mitgeteilt, in dem sich die endokrinen Augensymptome manifestiert haben. Für die endokrine Ophthalmopathie bei Hyperthyreose war für das 6. Lebensjahrzehnt ein absoluter Erkrankungsgipfel nachzuweisen. Für die Verlaufsform bei Euthyreose kann keine Aussage gemacht werden, da nur eine kleine Anzahl von Patienten mit diesen Funktionslagen nachuntersucht wurde.

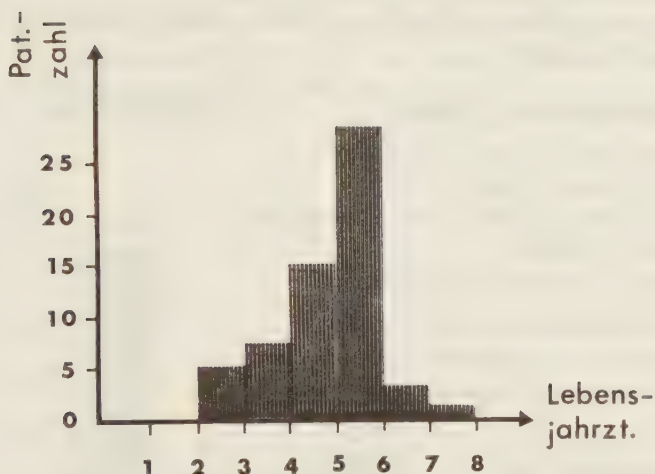


Abb. 1: Manifestationsalter der endokrinen Ophthalmopathie bei Hyperthyreose ($n = 41$).

In der Literatur wird ein Erkrankungsgipfel für das 5. Lebensjahrzehnt mitgeteilt (21). Die von uns beobachtete Verschiebung des Manifestationsgipfels um ein Lebensjahrzehnt kann vielleicht in der Überalterung der Berliner Bevölkerung gesehen werden, wodurch die nicht seltene Hyperthyreose im fortgeschritteneren Lebensalter häufiger beobachtet wird, obwohl die relativ kleine Zahl von $n = 41$ einen solchen Schluß noch nicht beweisend zuläßt.

d) Zur Ätiologie der endokrinen Ophthalmopathie

Bei der Frage nach der Ätiologie wurde geprüft, ob der Manifestation der endokrinen Augensymptome besondere

Ereignisse vorausgingen, bzw. ob bereits anderweitige endokrine Störungen vorlagen.

Tabelle 4 gibt das Ergebnis dieser anamnestischen Erhebungen wieder.

<u>Pathogenetischer Faktor</u>	<u>Patientenzahl</u>
1. e.O. als Folge einer Hyperthyreosetherapie:	
mit antithyreoidalen Substanzen	8
mit Radiojod	6
nach subtotaler Resektion	7
2. Manifestation der e.O. bei oder nach Pubertät, Partus, Menopause, Stress	24
3. Spontane e.O., d.h. ohne erkennbare endokrine Belastungen	14

Tab. 4: Zur Anamnese bei 59 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie.

Tabelle 4 zeigt, daß sich bei den meisten Patienten, die an einer endokrinen Ophthalmopathie leiden, exogene oder endogene Faktoren eruieren lassen, die mit der Manifestation der Augensymptome in Zusammenhang gebracht werden können. Besonders häufig kommt es in der Menopause, aber auch post partum oder in der Pubertät zur Ausbildung eines Exophthalmus. Als "stress" wurde in einem Fall der Tod eines Verwandten gewertet. Dieses Ereignis ging dem Auftreten der Augensymptome unmittelbar voraus.

Der zeitliche Zusammenhang zwischen extrathyreoidalen hormonellen Störungen und der Manifestation der Ophthalmopathie läßt noch keine Schlüsse auf pathogenetische Zusammenhänge zu.

An erster Stelle steht die Hyperthyreose als "Auslösfaktor" der endokrinen Ophthalmopathie.

e) Krankheitsdauer vor Therapiebeginn

Die Zeit zwischen Manifestation der Erkrankung und dem Behandlungsbeginn war bei den nachuntersuchten Patienten sehr unterschiedlich. In den meisten Fällen betrug sie jedoch weniger als 6 Monate.

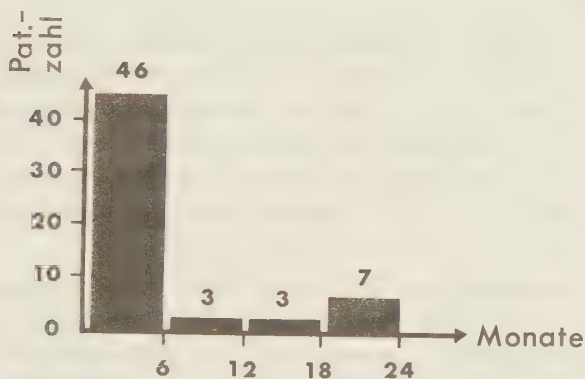


Abb. 2: Zeitliche Differenz zwischen Manifestation
der Augensymptome und Behandlungsbeginn
(n = 59)

Da das Auftreten der endokrinen Augensymptome auch eine psychische Belastung für die Patienten darstellt, ist es vielleicht erklärlich, daß schon zu einem verhältnismäßig frühen Zeitpunkt der Arzt aufgesucht wurde.

VIII Einteilung der endokrinen Augensymptome in Schweregrade

Um vergleichbare Patientengruppen bezüglich des Schweregrads der endokrinen Augensymptome zu erhalten, wurden diese willkürlich in 3 Schweregrade - in Anlehnung an HORSTER - (21) mit jeweils 2 bzw. 3 Untergruppen eingeteilt. Die Einordnung der Patienten geschah nach folgenden Gesichtspunkten:

In Gruppe I befinden sich einmal die Patienten, deren endokrine Augensymptome als geheilt betrachtet werden können, zum zweiten Patienten mit einem nur geringgradig ausgeprägten Exophthalmus, Lidödemen, erhöhtem retrobulbärem Druck (der allerdings nur palpatorisch geprüft wurde) oder im Serum nachweisbaren EPF. Die Symptome liegen einzeln oder in Kombination vor.

In Gruppe II befinden sich Patienten, deren Exophthalmometerwert über 20 mm betrug. Zusätzlich hatten sie meist etwas stärker ausgeprägte Lidödeme als die Patienten der Gruppe I und eventuell zeitweise auftretende Plegien der Augenmuskeln. Auch diese Symptome kamen einzeln oder in Kombination vor.

In Gruppe III sind Patienten zusammengefaßt, die an einem Exophthalmus, Lidödemen und an permanenten Plegien der Augenmuskeln litten, die Patienten der Gruppe IIIb wiesen auch sekundäre Veränderungen am Auge auf - nämlich Chemosis und Ulzerationen (Tab. 5).

Gruppe I	ohne pathologischen Befund
1a	Exophthalmometerwert < 20 mm + 1 pathol. Befund (EPF, Retrobulbärdruck erhöht)
Ib	Ex < 20 + Lidödeme
IIa	Ex > 20
IIb	Ex > 20 + Lidödeme
IIc	Ex > 20 + Lidödeme + temporäre Plegie
IIIa	Ex + Lidödeme + permanente Plegie
IIIb	Ex + Lidödeme + temp. od. perm. Plegie + Chemosis

Tab. 5: Schema für die Einteilung von endokrinen Augensymptomen in Schweregrade.

Diese Gradeinteilung betont 3 Symptome, Exophthalmus, Lid-ödeme und Augenmuskellähmungen als Kardinalsymptome der endokrinen Ophthalmopathie, da diese Symptome eine gemeinsame histo-pathologische Basis haben: Sie beruhen auf der Bildung eines muzinösen Ödems, das sich im Retrobulbärraum oder im Interstitium der extraokulären Muskeln oder in den Augenlidern nachweisen läßt (32).

IX Ergebnisse der Nachuntersuchung von Patienten mit endokriner Ophthalmopathie

A Ergebnisse bei Patienten mit e.O. bei Hyperthyreose

Die Behandlung der e.O. bei hyperthyreoter Funktionslage der Schilddrüse war, wie aus Tabelle 6 hervorgeht, nicht einheitlich, d.h. schematisch durchgeführt worden. Sie wurde jeweils den individuellen Belangen angepaßt. Für die Behandlung einer eindeutig nachgewiesenen e.O. bei Hyperthyreose gilt, daß in erster Linie eine konsequente Behandlung der Hyperthyreose erfolgen muß. Ob auch die Ophthalmopathie behandlungsbedürftig ist, hängt von ihrem Schweregrad bei Beginn und von ihrem Verhalten während der Behandlung ab. Auch bei einer optimal durchgeführten Therapie der Hyperthyreose kann individuell nicht vorausgesagt werden, ob sich nach Einstellung einer euthyreoten Funktionslage die Augensymptome zurückbilden werden, oder ob noch eine zusätzliche spezielle Therapie der Ophthalmopathie nötig sein wird, wie die Verordnung von Glukokortikoiden, die Retrobulbärbestrahlung oder der Therapieversuch mit rechtsdrehenden Schilddrüsenhormonen.

a) Übersicht über das Krankengut

Bei 41 der nachuntersuchten 59 Patienten wurde eine endokrine Ophthalmopathie bei Hyperthyreose diagnostiziert. Die Geschlechtsverteilung ist aus Tabelle 3 ersichtlich; es handelt sich in dieser Gruppe um 38 Frauen und um 3 Männer.

Nr.	Schweregrad vor u. nach d. Therapie	Ätiologie	Therapie
11	Ib - Ib	spontan	AS LT ₃ Cort Neo
23	Ib - I	Menopause	RJ LT ₃
32	Ib - Ia	"	RJ LT ₃ Neo AS DT ₃
35	Ib - Ib	spontan	AS LT ₃ Cort sub. Res LT ₃
39	Ib - Ia	Menopause	AS sub. Res LT ₃
41	Ib - Ib	"	AS LT ₃ Resp Neo
54	Ib - Ia	"	AS LT ₃ Resp Cort RJ Neo Pitu
56	Ib - I	"	RJ LT ₃ Cort Resp Retro DT ₄
58	Ib - Ib	"	RJ LT ₃ Resp
1	IIa - IIa	"	RJ LT ₃ Retro Cort LT ₃
4	IIb - IIb	spontan	Cort Neo sub Res LT ₃
10	IIb - IIb	"	sub Res LT ₃ Neo
17	IIb - IIb	Menopause	RJ Retro LT ₃ Resp
48	IIb - IIa	post partum	sub Res LT ₃ Neo
55	IIb - IIa	spontan	AS LT ₃ RJ LT ₃ Retro Cort
13	IIc - IIc	Menopause	AS LT ₃ Neo Pitu Cort
21	IIc - IIa	spontan	sub Res LT ₃ Neo
33	IIc - Ib	spontan	RJ LT ₃ Retro Neo Cort Pitu DT ₄
16	IIIa - IIIa	"	RJ LT ₃ Cort Resp Neo DT ₄ DT ₃ Neo Pitu
47	IIIa - IIc	Menopause	Retro LT ₃ Resp Neo LT ₃
51	IIIa - IIa	"stress"	AS LT ₃ Resp Cort LT ₃
25	IIIb - IIIa	Menopause	Retro Cort LT ₃ Resp RJ Cort
2	Ia - I	nach RJ	AS LT ₃
15	IIb - Ia	nach RJ	LT ₃ Resp Neo RJ LT ₃ Retro DT ₄ DT ₃
20	Ib - Ib	nach AS	AS LT ₃ Cort
57	IIIa - IIIa	p.o.	RJ LT ₃ Cort Retro DT ₄ LT ₃ Cort DT ₄

Tab. 6: Schweregrad, Ätiologie, Therapie und Therapieeffekt von e.O. bei Hyperthyreose.

b) Therapie und Therapieergebnisse der endokrinen Ophthalmopathie bei Hyperthyreose

Zur Therapie der Hyperthyreose standen Operation, Radiojod-Resektion und antithyreoidale Substanzen zur Verfügung. Um eine zu plötzliche Senkung des Hormonspiegels zu vermeiden, wurden diese Maßnahmen mit einer den klinischen Befunden angepaßten Verabfolgung von Schilddrüsenhormon kombiniert.

Als Schilddrüsenhormon konnte, da L-Thyroxin bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung von der deutschen pharmazeutischen Industrie nicht zu erhalten war, meistens das L-Trijodthyronin (Thybon), eventuell in Verbindung mit Reserpin und Methylphenyläthylbarbitursäure (Neothyron) angewandt werden. D-Trijodthyronin (Dextro-nin) (Versuchspräparat der Firma Hoechst/Frankfurt/M) fand nur bei 3 Patienten Anwendung. Es hatte hierbei dem klinischen Verlauf nach keine Vorteile gegenüber L-Trijodthyronin.

Die subtotale Schilddrüsenresektion war nur dann als indiziert angesehen worden, wenn die hyperthyreote Struma zu lokaler Kompression oder zu Verdrängung von Trachea, Ösophagus oder der Halsgefäße geführt hatte. Bei den übrigen Patienten hatte in erster Linie das Lebensalter die Indikation bestimmt, ob mit anti-thyreoidalen Substanzen oder mit Radiojod behandelt worden war. Patienten unter 40 Jahren wurden eher einer medikamentösen, Patienten über 40 Jahren vorwiegend einer Radiojodtherapie zugeführt.

Erzielte man jedoch bei der Therapie mit antithyreoidalen Substanzen keine Euthyreose, oder wurde die Medikation nicht vertragen, so entschloß man sich auch in solchen Fällen zu einer radiologischen Behandlung oder zur subtotalen Resektion der Schilddrüse. Sehr leichte, aber klinisch und biochemisch verifizierte Verlaufsformen der Hyperthyreose mit Ophthalmopathie neigen

zu spontanen Remissionen und rechtfertigen daher die Therapie mit Neothyron, ehe man sich zu einer Gabe von antithyreoidalen Substanzen oder Radiojod entschließt.

Die katamnestische Untersuchung von 41 Patienten, die an einer e.O. bei Hyperthyreose litten, ergab folgende Resultate bei der Nachuntersuchung:

- 26 Patienten waren euthyreot geworden, bei
- 14 Patienten war zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch eine Resthyperthyreose klinisch und labormäßig nachzuweisen, welche aber für den Patienten keine wesentliche Beeinträchtigung seines subjektiven Befindens darstellte, bei
- 1 Patienten war unter der Behandlung eine Hypothyreose entstanden.

α Patienten, bei denen nach der Therapie eine euthyreote Funktionslage bestand

Bei 7 von 26 Patienten, welche nach antithyreoidaler Therapie euthyreot geworden waren, wurde keine spezielle Therapie der endokrinen Ophthalmopathie durchgeführt, da:

1. Die Augenbefunde sich schon während der Therapie der Hyperthyreose zurückgebildet hatten (2 Patienten)
2. Die Augensymptome nach der Therapie der Hyperthyreose geringfügig und daher nicht mehr besonders behandlungsbedürftig waren (2 Patienten)
3. Die Patienten lange Zeit nicht mehr in der Schilddrüsenberatungsstelle erschienen waren (1 Patient)
4. Der Exophthalmus sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bereits in einem stationären Stadium befand (2 Patienten).

Die Restophthalmopathien von 19 Patienten, welche euthyreot geworden waren, mußten unterschiedlichen Schweregraden zugeordnet werden. Da die Behandlung der Hyperthyreose allein zu keinem genügenden Erfolg geführt hatte, mußte noch eine spezielle Therapie der endokrinen Ophthalmopathie durchgeführt werden. Zur Verfügung standen - wie schon erwähnt - folgende Behandlungsmethoden:

1. Orale und/oder lokale Applikation von Glukokortikoiden
2. Röntgenbestrahlung des Retrobulbärarraumes
3. Behandlung mit D-Thyroxin
4. Behandlung mit Reserpin

ad 1 Glukokortikoide wurden bei noch progredienter endokriner Ophthalmopathie und positivem EPF-Nachweis im Serum als 16-Methyl-Prednisolon (Decortilen) hochdosiert - für 10 Tage täglich 60 mg - verabfolgt, und dann für längere Zeit auf eine Dauermedikation von 12 mg/Tag übergegangen.

ad 2 Die Röntgenbestrahlung des Retrobulbärarraumes wurde dann eingeleitet, wenn die medikamentöse Behandlung mit Glukokortikoiden ohne positiven Effekt blieb, oder wegen ihrer Nebenwirkungen oder Kontraindikationen nicht durchgeführt werden konnte.

ad 3 D-Thyroxin soll eine die EPF-Inkretion hemmende Wirkung schon bei einer Dosierung aufweisen, welche peripher noch keinen wesentlichen Schilddrüsenhormoneffekt ausübt (20/21). Es war daher weniger bei endokrinen Ophthalmopathien mit hyperthyreoter Schilddrüsenfunktion als bei denen mit euthyreoter Funktionslage angewandt worden. Nur wenn im Verlauf der anti-thyreoidalen Therapie die Funktion euthyreot ge-

worden war und L-Trijodthyronin vom Patienten nicht ohne unerwünschte Nebenwirkungen vertragen wurde (Fall Nr. 16, 56), war auf D-Thyroxin umgestellt worden. Der Mukopolysaccharidstoffwechsel scheint zwar indirekt unter der Therapie mit L- oder D-Thyroxin in gleicher Weise zu reagieren (21), aber die allgemeine metabolische Wirkung des D-Thyroxin ist bedeutend geringer als die des L-Isomeren.

ad 4 Reserpin scheint neben der zentral sedierenden Wirkung als Sympathikolytikum auch auf die sympathikotonen Augensymptome einen günstigen Einfluß zu haben.

Die Restophthalmopathien von 19 der nachuntersuchten Patienten wurden entweder nur mit Glukokortikoiden behandelt, oder es wurde eine Kombinationstherapie angewandt (also Glukokortikoide und/oder Retrobulbärbestrahlung und/oder D-Thyroxin und/oder Reserpin). Die Augenbefunde dieser 19 Patienten konnten bei der Nachuntersuchung folgenden Schweregraden zugeordnet werden:

1 Patient	in Gruppe I	
2 Patienten	" "	Ia
6 "	" "	Ib
3 "	" "	IIa
2 "	" "	IIb
2 "	" "	IIc
3 "	" "	IIIa

Tab. 7: Ergebnisse der Therapie bei 19 Patienten, bei denen eine spezielle Behandlung der endokrinen Ophthalmopathie durchgeführt worden war.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Behandlung haben folgende Gründe:

1. Die Behandlung war zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch nicht abgeschlossen.
2. Der Exophthalmus war trotz Therapie stationär geworden.
3. Die Patienten hatten die Medikamente nur unregelmäßig eingenommen.

Das verschiedenartige therapeutische Vorgehen weist auf die Schwierigkeiten hin, die bei einer der Schilddrüsenfunktion, dem Verlauf der endokrinen Ophthalmopathie und den sonstigen klinischen Befunden angepaßten Behandlung aufgetreten waren.

β Patienten, bei denen trotz Therapie die Hyperthyreose fortbestand

Nr. Schweregrad vor u.nach d.Therapie		Ätiologie	Therapie
14	Ia - Ia	nach RJ	Retro LT ₃
45	Ia - Ia	" AS	LT ₃
27	Ib - Ib	" AS	LT ₃ Cort
38	IIb - IIa	" AS	LT ₃ Cort
40	Ia - Ia	spontan	Pitu LT ₃ AS Cort
9	Ib - Ia	Menopause	RJ LT ₃ Cort Retro LT ₃
8	IIb - IIb	"	Neo LT ₃
29	IIb - IIa	spontan	RJ LT ₃ Resp Neo AS LT ₃ Cort
5	IIc - IIa	"	AS LT ₃ Resp Neo
37	IIc - IIc	Menopause	AS LT ₃ Cort
42	IIc - Ia	"	AS LT ₃ Cort Neo
53	IIc - IIa	"	AS LT ₃ Resp
28	IIIa - IIIa	"	AS LT ₃ Cort
18	Ia - IIb	"	Neo Cort Retro LT ₃

Tab.8: Schweregrad, Ätiologie, Therapie und Therapieeffekt der endokrinen Ophthalmopathie bei Resthyperthyreose.

Bei 14 Patienten war zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung klinisch und labormäßig noch eine Resthyperthyreose nachzuweisen. Der Grad der endokrinen Ophthalmopathie unterschied sich insgesamt in dieser Gruppe jedoch nicht von jener, in welcher unter der Behandlung eine euthyreote Stoffwechsellage erreicht worden war. Die Schwere der endokrinen Ophthalmopathie hatte in dieser Gruppe nicht zu einer besonders schonenden Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels gezwungen. Vielmehr war die Hyperthyreose unter der Behandlung trotz Anpassung der Dosierung an die Funktion noch nicht in befriedigender Weise kompensiert worden.

Die speziellen Maßnahmen zur Behandlung der endokrinen Ophthalmopathie unterschieden sich aber grundsätzlich nicht von der der vorbeschriebenen Gruppe:

In 2 Fällen (Nr. 8, 45) war allein die Therapie der Hyperthyreose ausreichend, um eine Progredienz der Augensymptome zu vermeiden, bzw. um eine deutliche Besserung des Augenbefundes herbeizuführen.

Bei 12 Patienten mußte gleichzeitig eine spezielle Therapie der endokrinen Ophthalmopathie - in unterschiedlicher Kombination - durchgeführt werden. Folgende Ergebnisse wurden erreicht:

1. Definitive Besserung des Augenbefundes (Nr. 38,9, 29,42,5,53); sie konnten den Schweregraden Ia und IIa zugeordnet werden.
2. In 5 Fällen konnte eine Progredienz vermieden werden, die Patienten befanden sich sowohl vor als auch nach der Therapie in der gleichen Gruppe bezüglich des Schweregrades der endokrinen Ophthalmopathie (Nr. 14,27,40,37,28).
3. Verschlechterung der endokrinen Ophthalmopathie (Nr. 18). Trotz einer intensiven Therapie konnte bei einer Patientin die Verschlechterung des Augenbefundes nicht verhindert werden. Allerdings

war der Exophthalmus ca. 1 Jahr vor der Nachuntersuchung stationär geworden.

Nur bei einem Patienten trat nach Therapie der Hyperthyreose eine Hypothyreose auf:

Nr. 19 Ib - IIc RJ Retro LT₃ DT₄

Im Verlauf der Therapie der Hyperthyreose mit Radiojod kam es zu einer hypothyreoten Funktionslage der Schilddrüse und zu einer auffälligen Verschlechterung des Augenbefundes. Die Behandlung war zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch nicht abgeschlossen.

B Ergebnisse bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie bei Euthyreose

a) Übersicht über das Krankengut

Nur 14 der 59 nachuntersuchten Patienten hatten eine endokrine Ophthalmopathie bei Euthyreose. Es handelte sich dabei um 11 Frauen und 3 Männer (s. Tabelle 3).

b) Therapie und Therapieergebnisse der endokrinen Ophthalmopathie bei Euthyreose

Auch bei Patienten dieser Gruppe wurde die Behandlung dem individuellen Krankheitsverlauf angepaßt, und daher die Medikation in unterschiedlicher Weise kombiniert (Glukokortikoide, Retrobulbärbestrahlung, D-Thyroxin, Reserpin, p-Oxypropriophenon=Pitufren). Die Schwierigkeiten, welche sich in der Behandlung der endokrinen Ophthalmopathie bei Euthyreose stellen, werden aus der Vielzahl der gleichzeitig und nacheinander verabfolgten Therapeutika ersichtlich (s. Tabelle 9).

Bei 3 Patienten gelang es, die Augensymptome völlig zu heilen, bei 7 Patienten konnten sie definitiv gebessert werden, bei 4 Patienten wurde eine Progredienz vermieden.

Nr.	Schweregrad vor u.nach d.Therapie	Ätiologie	Therapie
12	Ia - I	spontan	Neo
24	Ib - I	"	LT ₃ Pitu Neo
3	IIIa - IIIa	"	Cort LT ₃ Pitu Retro
34	IIIa - IIIa	"	Cort Pitu Neo Retro
52	IIIb - IIb	nach RJ- Therapie	DT ₄ Cort
26	Ib - I	nach AS	Resp Cort DT ₄
6	IIb - IIa	" AS	Resp LT ₃ DT ₄
22	IIc - Ib	" AS	Neo Cort Pitu DT ₄
30	Ia - Ia	p.o.	LT ₃ Cort
44	Ia - Ia	p.o.	Neo
31	IIc - Ia	p.o.	Neo Pitu Cort DT ₄
36	IIc-Ib	p.o.	Cort Retro LT ₃ DT ₄
43	IIc - IIb	p.o.	LT ₃ Pitu Cort DT ₄ Retro
46	IIIb - IIIa	spontan	LT ₃ Cort Resp Retro Pitu DT ₄

Tab. 9: Schweregrad, Ätiologie, Therapie und Therapieeffekt der endokrinen Ophthalmopathie bei Euthyreose.

Günstige Erfolge in der Therapie der endokrinen Ophthalmopathie bei Euthyreose konnten mit D-Thyroxin (Dethyrona) erreicht werden. Das stimmt mit den Untersuchungsergebnissen von HORSTER überein (21).

Diese Befunde lassen beschränkte Rückschlüsse auf die Wirkung des D-Thyroxins in der Behandlung der Ophthalmopathie zu, nämlich, daß D-Thyroxin die hypophysäre Fehlinkretion des EPF und möglicherweise auch eines intrathyreoidal gebildeten Faktors zu hemmen vermag, ohne eine ausgeprägte Schilddrüsenhormonwirkung auf die Peripherie auszuüben.

p-Hydroxypropriophenon in Verbindung mit Guajakol-glycerinäther (Litufren) soll ebenfalls eine TSH-blokkierende Wirkung ausüben. Es wurde daher bei endokriner Ophthalmopathie und euthyreoter Stoffwechsellaage therapeutisch angewandt, da auch eine die EPF-Inkretion hemmende Wirkung erwartet werden konnte (15/52). Klinisch zu sichernde therapeutische Erfolge konnten aber, wie aus Tabelle 9 ersichtlich, nicht nachgewiesen werden (28), so daß jeweils auf eine andere Therapieform der endokrinen Ophthalmopathie übergegangen werden mußte.

C Ergebnisse bei Patienten mit endokriner Ophthalmopathie bei Hypothyreose

a) Übersicht über das Krankengut

Innerhalb des Krankengutes der Nachuntersuchung stellte diese Gruppe die Kleinste dar. Sie umfaßte nur 4 Patienten: 2 Männer und 2 Frauen (s. Tabelle 3).

b) Therapie und Therapieergebnisse der endokrinen Ophthalmopathie bei Hypothyreose

Therapeutisch wurde zunächst versucht, möglichst schnell eine vollständige Substitution der Hypothyreose zu erreichen. Diese kann sowohl mit LT_3 als auch mit DT_4 (21) erfolgen, womit auch eine zuverlässige Senkung des bei der Hypothyreose erhöhten Cholesterinspiegels erreicht wird (21).

Nr.	Schweregrad vor u.nach d.Therapie	Ätiologie	Therapie
7	IIb - IIb	p.o.	Neo LT_3 AS
49	IIc - IIb	nach RJ- Therapie	Cort LT_3 Pitu Retro
50	IIc - Ib	nach AS	DT_4 LT_3 RJ LT_3 Neo Cort
59	IIIb - IIb	nach RJ- Therapie	LT_3 Resp DT_4 Pitu DT_3 Cort Retro

Tab. 10: Schweregrad, Ätiologie, Therapie und Therapieeffekt der endokrinen Ophthalmopathie bei Hypothyreose.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung hatten sich die Augensymptome bei 3 Patienten wesentlich gebessert, die klinischen Symptome der Hypothyreose waren jedoch bei 2 dieser Patienten noch nicht voll beseitigt (Nr. 49 und 59). Die Funktionslage des 3. Patienten (Nr. 50) entsprach der einer limitierten Überfunktion. Der Fall Nr. 7 zeigte bei der Nachuntersuchung eine euthyreote Stoffwechselfunktion. Im Laufe der Behandlung der Hypothyreose war ein echtes passageres Hyperthyreosereizidiv aufgetreten. Diese labile Situation des Schilddrüsenstoffwechsels könnte vielleicht erklären, weshalb bezüglich der Ophthalmopathie keine Befundänderung aufgetreten war.

X Diskussion der Nachuntersuchungsergebnisse bei endokriner Ophthalmopathie

Die Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie ist trotz zahlreicher klinisch-experimenteller Untersuchungen bisher nicht endgültig geklärt. Diskutiert wird, ob ein Faktor, der sich im Serum von Patienten mit endokriner Ophthalmopathie biologisch nachweisen läßt (2/6/9/10/11/16/21/43), der aber in der Gelsäurenfiltration und auch in dünn-schicht-chromatographischen Untersuchungen nicht sicher vom thyreotropen Hormon abzutrennen ist (23/24), allein für die Vollsymptomatik verantwortlich ist. Ob es sich bei diesem Faktor um eine Vorstufe des thyreotropen Hormons (9/10), oder aber um die Vorstufe aller tropen Hormone des Hypophysenvorderrlappens (22) handelt, ist ebenfalls nicht gesichert. Zusätzlich sind neurogene Faktoren am Symptomenkomplex der endokrinen Ophthalmopathie beteiligt (16/43), worauf schon das häufig der endokrinen Ophthalmopathie vorausgehende DALRYMPPEL-Zeichen und das Fortbestehen von Augenmuskelparesen nach weitgehender Rückbildung des Exophthalmus und der periorbitalen Ödeme hinweisen. Die lokalen Bedingungen, unter denen dieser diskutierte exophthalmusproduzierende Faktor zu einer endokrinen Ophthalmopathie führen kann, sind unbekannt. Erwogen wurde, ob ein veränderter Gewebsthyroxin-Spiegel (31) oder das Vorhandensein von LATS (21/22/24) die Ansprechbarkeit der retro- und periorbitalen Gewebe auf den EPF bedingen. Dadurch aber sind die Entstehungsursachen einseitiger endokriner Ophthalmopathien sicher nicht erklärbar.

Mit Einführung des Radiojod-Zweiphasenstudiums in die Diagnostik bei endokriner Ophthalmopathie glaubte man, neue Erkenntnisse in der Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie erhalten zu können. So sollte bei euthyreoter Funktionslage der Schilddrüse in jedem Fall dann, wenn eine e.O. vorlag, auch ein eindeutig erhöhter intrathyreoidaler Jodumsatz nachzuweisen sein (13/16/18/43).

Dieser erhöhte intrathyreoidale Jodumsatz wurde als Ausdruck einer vermehrten thyreotropen Stimulation der Schilddrüse gedeutet. Es wurde angenommen, daß die Augenbefunde und die Veränderungen im Jodstoffwechsel der Schilddrüse koordinierte Symptome einer übergeordneten Funktionsstörung sein könnten (43). Da sich aber bei einer euthyreoten endokrinen Ophthalmopathie nur selten im Serum ein erhöhter TSH-Spiegel nachweisen läßt, kann angenommen werden:

1. TSH und EPF sind nicht identisch,
2. EPF beschleunigt die Hormonsynthese (22).

Die Schlüsse, welche aus den Befunden der Radiojoddiagnostik für die Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie gezogen worden sind, haben auch das therapeutische Vorgehen beeinflußt. Es wurde die Forderung aufgestellt, daß bei therapeutischen Maßnahmen der Schilddrüsenhormonspiegel nicht zu abrupt gesenkt werden dürfe, um hierdurch nicht eine vermehrte TSH- und damit auch eine vermehrte Ausschüttung von EPF zu erzeugen. Weiterhin ergab sich hieraus die Behandlung der e.O. mit Schilddrüsenhormon, wobei beabsichtigt wurde, durch die zusätzliche Gabe von Schilddrüsenhormon die vermehrte TSH-Inkretion und auf gleiche Weise auch die Ausschüttung von EPF zu bremsen.

Die Hilfhypothese, daß der EPF eine Vorstufe aller tropen Hormone des Hypophysenvorderlappens sei, befriedigt nicht ganz. HORSTER nimmt an, daß die Kapazität der Hypophyse, trope Hormone zu synthetisieren und zu sezernieren, begrenzt ist. ACTH, Gonadotropine und TSH sollen einen gemeinsamen Synthesestamm haben. Wenn z.B. zu Beginn des Klimakteriums ein Mehrbedarf an Gonadotropinen besteht, so kann die TSH-Synthese zu kurz kommen: Sie läuft dann nicht zu Ende, sondern stagniert bei dem Zwischenprodukt EPF (22). Unbefriedigend ist diese Hypothese vor allem bei e.O. und Euthyreose, zumal nachweislich progrediente endokrine Ophthalmopathien bei Euthyreose mit völlig regulärem Radiojod-Zweiphasenstudium auftreten können, wobei im Serum der Patienten biologisch EPF nachzuweisen ist.

Aus dieser ungeklärten Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie erklärt sich eine polypragmatisch anmutende Therapie. Es wird versucht, alle eventuell möglichen Faktoren, die an dem komplexen Geschehen der e.O. beteiligt sein könnten, auszuschalten.

Anhand einer Nachuntersuchungsreihe von 59 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie werden die Fragen aufgeworfen, die sich katamnestisch bezüglich der Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen ergeben:

1. Genügt es, nur die Störung der Schilddrüsenfunktion zu behandeln, ohne gleichzeitig eine spezielle Therapie der endokrinen Ophthalmopathie durchzuführen?

Aus der klinischen Pathologie und experimentellen Untersuchungen (3/13/43) ist bekannt, daß eine schnelle Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels zur Auslösung einer e.O. bzw. zur Exazerbation einer bereits vorhandenen e.O. führen kann. In Einzelfällen kann jedoch niemals vorausgesagt werden, ob allein an der Schilddrüse angreifende therapeutische Maßnahmen, die die Normalisierung der Funktion zur Folge haben sollen, ein vorhandenes endokrines Augenleiden im positiven oder negativen Sinne beeinflussen werden. Bei Kenntnis der experimentellen und klinischen Untersuchungen wird man jedoch therapeutisch bemüht sein, eine abrupte Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels durch Substituierung mit Schilddrüsenhormon zu vermeiden.

2. Gibt es Verlaufsformen der endokrinen Ophthalmopathie, bei denen neben der Behandlung der Schilddrüsenfunktionsstörung eine spezielle Therapie der endokrinen Ophthalmopathie angezeigt ist?

Die e.O. ist für den Patienten eine besonders entstellende Erkrankung und kann den Verlust des Sehvermögens zur Folge haben. Es erscheint daher gerechtfertigt, bei besonders schwer verlaufenden Formen der e.O. mit schneller Exazerbation der Befunde neben der Regelung der

Schilddrüsenfunktion keine Möglichkeit der therapeutischen Beeinflussung auszulassen, die sich aufgrund von theoretischen Überlegungen ergibt. Hierbei ist es nicht nur wichtig, was geschieht, sondern auch, wann die entsprechenden therapeutischen Maßnahmen eingesetzt werden. Im progredienten Stadium der Ophthalmopathie wird daher neben der Verabreichung von Schilddrüsenhormon die Gabe von Glukokortikoiden erfolgen. Diese sollen unspezifisch im retrobulbären und periorbitalen Gewebe zur Wirkung kommen und dort einen Einfluß auf die Zellmembranen und den Mukopolysaccharidstoffwechsel ausüben. Der Zeitpunkt des Einsatzes von Kortikoiden ist demnach neben der ausreichend hohen Dosierung zu Beginn der Behandlung für den Effekt entscheidend. Kortikoide allein vermögen aber die Entstehung einer endokrinen Ophthalmopathie nicht zu verhindern (21).

Die Röntgenbestrahlung des Retrobulbärraumes soll in ihrer Wirkung auf Zellmembranen und Mukopolysaccharidstoffwechsel eine ähnliche Wirkung wie die Kortikoide haben. Sie ist also dann indiziert, wenn mit Kortikoiden kein ausreichender Effekt zu erzielen war oder eine Kontraindikation gegen die Anwendung derselben bestand; sie kann versucht werden, wenn bezüglich der Ausbildung des Exophthalmus im Verlauf der e.O. ein stationäres Stadium eingetreten ist.

3. Durch welche Kriterien läßt sich die therapeutische Wirksamkeit bestimmen?

Die endokrine Ophthalmopathie bei Hyperthyreose bedarf einer Normalisierung der Funktion durch Radiojodtherapie oder antithyreoidale Substanzen in Verbindung mit Schilddrüsenhormongaben. Dennoch ist bei etwa einem Drittel der Patienten mit dem Fortbestehen der Augensymptome über den Eintritt der Euthyreose hinaus zu rechnen. Diese post-hyperthyreotischen wie auch die primär

euthyreoten endokrinen Ophthalmopathien wurden nach zwei Gesichtspunkten behandelt: Dem Schweregrad und der endokrinen Aktivität. Der Schweregrad wurde anhand klinischer Kriterien differenziert: An- oder Abwesenheit von Lidödemen, Exophthalmus, flüchtigen oder permanenten Augenmuskellähmungen, konjunktivalen oder kornealen Infiltrationen. Über die hormonelle Aktivität gaben Anamnese und Bestimmung des EPF im Serum Aufschluß:

Der EPF ist bei allen Verlaufsformen nur in den ersten 18 Monaten nach Manifestation des Augenleidens nachweisbar, so daß diese Zeit für die Anwendung konservativer therapeutischer Maßnahmen am günstigsten zu sein scheint. Es standen zur Verfügung:

1. Glukokortikoide
2. Retrobulbärbestrahlung
3. Reserpin
4. D-Thyroxin

ad 1 Die Glukokortikoidbehandlung wurde in zunächst hoher, dann abfallender Dosierung durchgeführt. Die Glukokortikoide haben eine antiphlogistische und depolymerisierende Wirkung, die der muzinösen Verquellung des retrobulbären und periorbitalen Gewebes entgegenwirken soll. Das sichtbare Resultat müßte dann der Rückgang der Lidödeme, des Exophthalmus und der Augenmuskelparesen sein.

ad 2 Die Röntgenbestrahlung des Retrobulbärtraumes sollte erst dann eingesetzt werden, wenn die Behandlung mit Glukokortikoiden ohne befriedigenden Erfolg durchgeführt worden war. Die Röntgenstrahlen sollen sich hemmend auf die Umwandlung des retrobulbären Bindegewebes in Fettgewebe auswirken. Ein Stillstand des Exophthalmus und ein günstiger Einfluß auf die Augenmuskelparesen müßten demnach ein positives Kriterium für die therapeutische Wirksamkeit sein.

ad 3 Bei mehreren Patienten konnte nach der Gabe von Reserpin eine deutliche Besserung der Augenmuskellähmungen beobachtet werden.

ad 4 Der therapeutische Effekt des D-Thyroxins kann objektiviert werden an einer Erniedrigung des $PB^{131}J$ Wertes im Serum und am Verschwinden des EPF aus dem Serum.

4. Welche von den zur Verfügung stehenden Behandlungsmaßnahmen hat den klinisch besten Effekt?

Die Inhomogenität des nachuntersuchten Krankengutes und die Möglichkeit, daß im Verlauf der endokrinen Ophthalmopathie Spontanremissionen auftreten, läßt letztlich keine befriedigende Beantwortung dieser Frage zu. HORSTER (21) hat ein relativ einheitliches Behandlungsschema durchgeführt: Die hyperthyreote endokrine Ophthalmopathie wurde zunächst mit Radiojod oder mit antithyreoidalen Substanzen immer in Verbindung mit Schilddrüsenhormongaben behandelt. Da jedoch bei einem großen Teil der Patienten auch nach Eintritt der Euthyreose noch mit einem Fortbestehen der endokrinen Augensymptome zu rechnen ist, schlägt er bei diesen post-hyperthyreotischen und bei den primär euthyreoten Verlaufsformen folgenden Therapieplan vor:

1. ein sog. "Prednisonstoß"
2. eine retrobulbäre Röntgenbestrahlung
3. eine Medikation mit D-Thyroxin.

Die zuverlässigsten Behandlungserfolge sah er nach einer mehrmonatigen Gabe von D-Thyroxin (21).

In der Schilddrüsenberatungsstelle ist bei den Patienten ein anderer Weg beschritten worden. Es wurde die Therapie entsprechend dem Stadium der endokrinen Ophthalmopathie, der Progredienz derselben und der Funktionslage der Schilddrüse individuell verschieden durchgeführt. Folgende Behandlungsergebnisse wurden erreicht:

endokrine Ophthalmopathie bei Hyperthyreose:

Heilung in 3 Fällen

Definitive Besserung in 17 Fällen

Konstanz der Augensymptome in 19 Fällen

Verschlechterung des Augenbefundes in 2 Fällen

endokrine Ophthalmopathie bei Euthyreose:

Heilung in 3 Fällen

Definitive Besserung in 7 Fällen

Konstanz der Augensymptome in 4 Fällen

endokrine Ophthalmopathie bei Hypothyreose:

Definitive Besserung in 3 Fällen

Konstanz der Augensymptome in 1 Fall

Diese Ergebnisse lassen es als berechtigt erscheinen, kein starres Therapieschema einzuhalten, sondern die Therapie dem Verlauf der Erkrankung anzupassen.

Da bei den nachuntersuchten 59 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie die einzelnen hier angegebenen therapeutischen Möglichkeiten fast immer in Kombination oder in enger Aufeinanderfolge angewandt worden sind, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen, welches Therapieverfahren den günstigsten Einfluß auf die endokrine Ophthalmopathie gehabt hat.

XI Zusammenfassung

Im Laufe von 4 Monaten wurde in der Schilddrüsenberatungsstelle der Freien Universität Berlin eine ambulante Nachuntersuchungsreihe durchgeführt. Von 578 nachuntersuchten Patienten mit Erkrankungen der Schilddrüse hatten 64 eine endokrine Ophthalmopathie, die in den Jahren 1961 bis 1966 in der Schilddrüsenberatungsstelle behandelt worden war. Die Schilddrüsenfunktion und der Augenbefund von Patienten, die an einer endokrinen Ophthalmopathie litten, wurde verifiziert, und die Therapieergebnisse anhand von Anfangs-, Zwischen- und Endwerten kritisch analysiert.

Zur Diagnostik wurden folgende Kriterien herangezogen:

1. Der Nachweis von EPF im Serum
2. Das Radiojod-Zweiphasenstudium
3. Der Suppressionstest
4. Zusätzliche Untersuchungen zur Bestimmung der Funktionslage der Schilddrüse (PB¹²⁷J, T₃-in-vitro-Test)
5. Als Kardinalsymptome der endokrinen Ophthalmopathie wurden Exophthalmus, Lidödeme und Augenmuskelparesen in 3 Schweregrade eingeteilt.

Therapie und Therapieergebnisse

In erster Linie wurde eine Normalisierung der thyreoidalen Funktionsstörung angestrebt.

Zur Verfügung standen bei der hyperthyreoten Verlaufsform der endokrinen Ophthalmopathie die Behandlung mit anti-thyreoidalen Substanzen, Radiojod oder die subtotale Schilddrüsenresektion - immer in Verbindung mit der Gabe von Schilddrüsenhormon - um die hypophysäre Aktivität und damit die Ausschüttung von EPF zu hemmen.

Ergebnisse: Bei 9 Patienten mit hyperthyreoter endokriner Ophthalmopathie war nur die Funktionsstörung der Schilddrüse behandelt worden, da sich die Augensymptome schon während

dieser Therapie zurückgebildet hatten oder geringfügig und deshalb nicht mehr behandlungsbedürftig waren. In 3 Fällen war der Exophthalmus unter dieser Therapie stationär geworden.

Bei 32 Patienten war eine spezielle Behandlung der e.O. notwendig.

Bei der euthyreoten Verlaufsform der endokrinen Ophthalmopathie wurden die zuverlässigsten Erfolge mit D-Thyroxin in einer Dosierung von 2-4 mg/die erreicht.

Ergebnisse: Bei 8 Patienten mit endokriner Ophthalmopathie bei Euthyreose wurde neben der Therapie mit Glukokortikoiden und der Retrobulbärbestrahlung D-Thyroxin angewandt. Bei allen diesen Patienten konnte eine Besserung des Augenbefundes subjektiv und objektiv verzeichnet werden.

Bei der hypothyreoten Verlaufsform der endokrinen Ophthalmopathie wurde angestrebt, möglichst rasch eine Vollsubstitution zu erreichen, wobei es gleichgültig zu sein scheint, ob die Substitution mit DT_3 oder DT_4 erfolgt.

Ergebnisse: Die Augenbefunde der Patienten dieser Gruppe mußten zu Beginn der Therapie den Schweregraden II und III zugeordnet werden. Eine ausschließliche Therapie der Funktionsstörung war daher nicht gerechtfertigt. Es mußten zusätzlich Glukokortikoide, die retrobulbäre Röntgenbestrahlung und Reserpin angewandt werden. Bei 3 Patienten kam es zu einer deutlichen Besserung der Augenmuskellähmungen, der Lidödeme und des Exophthalmus.

Spezielle Behandlungsmaßnahmen der endokrinen Ophthalmopathie

Im frühen Stadium der endokrinen Ophthalmopathie verspricht die zusätzliche Behandlung mit Glukokortikoiden den größten Erfolg.

Wird diese Medikation nicht vertragen, bestehen Kontraindikationen, oder kommt es unter der Therapie mit Glukokortikoiden zu einer Progredienz des Augenleidens, sollte möglichst rasch eine retrobulbäre Röntgenbestrahlung eingelei-

tet werden.

Ergebnisse: Unter der Glukokortikoidapplikation konnte man in den meisten Fällen eine Rückbildung der Lidödeme und des Exophthalmus feststellen. Eine retrobulbäre Röntgenbestrahlung wurde bei 20 Patienten durchgeführt. In 18 Fällen konnte man einen Stillstand der bis dahin progredienten Ophthalmopathie, eine Zunahme der Bulbusmotilität und einen Rückgang der Lidödeme beobachten.

Eine günstige Beeinflussung der Augenmuskellähmungen war nach der Gabe von Reserpin zu beobachten.

Insgesamt konnte bei der Nachuntersuchung von 59 Patienten in 6 Fällen die endokrine Ophthalmopathie als geheilt betrachtet werden. Bei 27 Patienten war es zu einer definitiven Besserung des Augenbefundes gekommen. Eine Progredienz war in 24 Fällen vermieden worden, und bei nur 2 Patienten kam es trotz Ausnutzung aller therapeutischer Möglichkeiten zu einer Verschlechterung des Augenbefundes.

XII Tabellarischer Anhang

Mr. Name Alter Sex. Patho-
genese Funktion PB¹³¹J

																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															</
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

Nr.	Name	Alter	Sex.	Patho- genese	Funktion PB ¹³¹ J		Grad der e.O. Hertelwert		Grad Therapie	bei Medikationsende Funktion Hertelw. Grad	
							re.	li.		re.	li.
15	C.M.	55	W	R.J.	Hyper	4,93	21	22	I Ib LT ¹ Resp. Neo Eu RJ ³ LT ³ Retro DT ⁴ DT ³	19	19 Ia
16	H.M.	68	M	spontan	Hyper	1,98	18	21	IIIa RJ LT ³ Cort Eu Resp Neo DT ³ DT ⁴ Pitu	19	21 IIIa
17	M.P.	55	W	Meno	Hyper	2,62	25	24	I Ib RJ LT ³ Retro Eu Resp.	25	26 IIb
18	E.P.	45	W	Meno	Hyper	1,87	21	21	Ia Neo Cort. Hyper Retro LT ³	24	24 IIb
19	C.S.	55	W	Meno	Hyper	2,77	19	19	Ib RJ Retro Hypo LT ³ DT ⁴	21	21 I Io
20	G.S.	45	W	AS	Hyper	-	17	17	Ib AS LT ³ Cort. Eu	17	18 Ib
21	J.T.	36	W	spontan	Hyper	-	20	20	I Io sub. Res. LT ³ Eu Neo	22	22 IIa
22	L.V.	50	W	AS	Eu	-	16	14	I Io Neo Cort. Eu Pitu DT ⁴	15	14 Ib
23	E.W.	53	W	Meno	Hyper	3,26	14	16	Ib RJ LT ³ Eu	13	19 I
24	F.W.	59	W	spontan	Eu	0,438	20	20	Ib LT ³ Pitu Neo Eu	14	16 I
25	C.S.	48	W	Meno	Hyper	1,93	24	21	IIIb Retro Cort. Eu LT ³ Resp. RJ Cort.	26	27 IIIa
26	E.K.	25	W	AS	Eu	-	18	18	Ib Resp. Cort Eu DT ⁴	18	18 I

Nr.	Name	Alter	Sex.	Patho- Genese	Funktion PB ¹³¹ J		Grad der e.O. Grad		Therapie	bei Medikationsende	
							Hertelwert	re. li.		Funktion	Hertelw. Grad
							re.	li.			re. li.
27	H.M.	46	W	AS	Hyper	2,15	19	19	AS LT ₃ Cort	Hyper	19 19 Ib
28	A.K.	49	W	Meno	Hyper	3,43	17	17	AS LT ₃ Cort	Hyper	20 18 IIIa
29	G.B.	43	M	spontan	Hyper	1,37	22	21	RJ LT ₃ Resp. Neo AS LT ₃ Cort.	Hyper	20 20 IIa
30	E.A.	26	W	post op.	Eu	-	20	20	LT ₃ Cort.	Eu	20 20 Ia
31	G.B.	28	W	post op.	Eu	2,91	19	19	Neo Pitu Cort.DT ₄	Eu	18 18 Ia
32	R.D.	52	W	Meno	Hyper	0,839	20	19	RJ LT ₃ Neo AS DT ₃	Eu	17 16 Ia
33	E.G.	38	W	spontan	Hyper	5,18	18	19	RJ LT ₃ Retro Neo Cort. Pitu DT ₄	Eu	20 20 Ib
34	C.K.	49	W	spontan	Eu	0,378	14	14	Cort.Pitu Neo Retro	Eu	15 14 IIIa
35	U.N.	43	W	spontan	Hyper	2,08	19	20	AS LT ₃ sub. Res.LT ₃	Eu	20 20 Ib
36	E.S.	50	W	post op.	Eu	2,36	24	23	Cort Retro LT ₃ DT ₄	Eu	18 17 Ib
37	A.K.	50	W	Meno	Hyper	-	18	19	AS LT ₃ Cort.	Hyper	18 18 IIc
38	M.M.	58	W	AS	Hyper	-	22	22	AS LT ₃ Cort.	Hyper	21 21 IIa
39	A.J.	56	W	Meno	Hyper	-	19	20	AS LT ₃ sub. Res.	Eu	17 17 Ia

Nr.	Name	Alter	Sex.	Patho- genese	Funktion	PB ¹³¹ J	Grad der e.O. Grad Hertelwert re. li.	Therapie	bei Medikationsende Funktion Hertelw. Grad re. li.					
40	H.B.	71	w	spontan	Hyper	1,61	17	15	Ia	Pitu LT ₃ AS Cort.	Hyper	16	13	Ia
41	I.M.	43	w	Meno	Hyper	0,909	20	20	Ib	AS LT ₃ Resp. Neo	Eu	15	19	Ib
42	C.F.	51	w	Meno	Hyper	0,531	21	20	IIC	AS LT ₃ Cort. Neo	Hyper	17	19	Ia
43	J.E.	49	w	post op.	Eu	0,216	22	21	IIC	LT ₃ Pitu Cort. DT ₃ Retro	Hypo	24	25	IIB
44	D.B.	34	m	post op.	Eu	-	20	19	Ia	Neo	Eu	21	19	Ia
45	K.L.	62	m	AS	Hyper	-	20	20	Ia	AS LT ₃	Hyper	19	19	Ia
46	M.R.	43	w	spontan	Eu	1,62	27	26	IIIB	LT ₃ Cort. Resp. Retro Pitu DT ₄	Eu	26	26	IIa
47	A.P.	52	w	Meno	Hyper	0,788	23	22	IIIA	Retro LT ₃ Resp. Neo LT ₃	Eu	21	21	IIC
48	E.K.	25	w	post partum	Hyper	-	23	22	IIB	sub. Res. LT ₃ Neo	Eu	21	21	IIa
49	S.K.	62	m	RJ	Hypo	0,164	26	22	IIC	LT ₃ Cort. Pitu Retro	Hypo	23	21	IIB
50	E.B.	57	w	AS	Hypo	-	22	22	IIC	DT LT ₃ RJ LT ₃ Neo Cort.	Eu	18	19	Ib

Mr.	Name	Alter	Sex.	Patho- genese	Funktion PB ¹³¹ J	Grad der e.O. Grad Hertelwert re. li.	Therapie	bei Medikationsende Funktion Hertelw. Grad re. li.
51	G.S.	54	w	Stress	Hyper	-- 21,5 18	AS LT ₃ Resp. Cort. LT ₃	Eu 23 22 Ila
52	O.S.	55	m	RJ	Eu	1,32 27 25	DT ₄ Cort	Eu 25 24 IIb
53	H.H.	53	w	Meno	Hyper	1,80 22 22	AS LT ₃ Resp.	Hyper 21 21 Ila
54	J.W.	55	w	Meno	Hyper	1,03 20 21	AS LT ₃ Resp. Cort. RJ Neo Pitu	Eu 21 21 Ia
55	R.S.	45	w	spontan	Hyper	3,9 22 22	AS LT ₃ RJ LT ₃ RetroCort.	Eu 23 22 Ila
56	F.S.	48	w	Meno	Hyper	2,905 19 21	RJ LT ₃ Cort. Resp. Retro DT ₄	Eu 19 21 I
57	C.H.	59	w	post op.	Hyper	3,35 32 32	RJ LT ₃ Cort. Retro DT ₄ LT ₃ Cort. DT ₄	Eu 31 30 Ila
58	U.R.	50	w	Meno	Hyper	2,96 19 20	RJ LT ₃ Resp.	Eu 22 19 Ib
59	J.B.	55	w	RJ	Hypo	- 21,5 21,5	LT ₃ Resp DT ₄ Pitu DT ₃ Cort Retr	Hypo 24 23 IIb

XIII Literaturverzeichnis

- (1) Adams, D.-D., Purves, H.D.: Thyrotropin assay by Plasma J^{131} measurement. *Canad. J. Biochem. Physiol.* 35 (1957) 993
- (2) Asboe - Hansen, G.K. Iversen, R. Wichmann: Malignant exophthalmos. *Acta endocr.* 11 (1952) 376
- (3) Bansi, H.W.: Krankheiten der Schilddrüse in: *Handbuch der inneren Medizin*, 4. Aufl. Bd. VII/1 hsg. von v. Bergmann, G., W. Frey, H. Schwiegl, Springer, Berlin 1955
- (4) Brown, J., J.W. Coburn, R.A. Wigod, J.M. Hiss and J.T. Dowling: Adrenal steroid therapy of severe infiltrative ophthalmopathy of Graves disease. *Amer. J. Med.* 34 (1963) 786
- (5) Brunish, R.: *Endocrinology* 62 (1958) 437
- (6) Canadell, J.M. and J. Barraquer: *Exoftalmia endocrina. Publicaciones monograficas del instituto. Barcelona: Barraquer* 1958
- (7) Catz, B. and S.L. Perzik: Subtotal vs. total surgical ablation of the thyroid in malignant exophthalmos and its relation to remnant thyroid. *V. Int. Thyroid Conference Rom 1965 Abstr.* 112
- (8) Dill, K.G., C. Winkler: *Endokrine Ophthalmopathie, Med. Klinik* 45 (1967) 1733
- (9) Dobyns, B.M.: The influence of thyroidectomy on the prominence of the eyes in the guinea pig and in man. *Surg. Gynec. Obstet.* 80 (1945) 526
- (10) Dobyns, B.M. and S.L. Steelman: The thyroid stimulating hormone of the anterior pituitary as distinct from the exophthalmos producing substance. *Endocrinology* 52 (1953) 705
- (11) Dobyns, B.M. and L.A. Wilson: Exophthalmos-producing substance in serum of patients suffering from progressive exophthalmos. *J.clin. Endocr.* 21 (1961) 248
- (12) Dyke, R.W., C.E. Wood and S.D. Marty: Localized pretibial myxoedema: report of two cases treated with hydrocortisone by local injection. *Ann.Int.Med.* 52 (1959) 1097

- (13) Freyschmidt, P.: Schilddrüsenerkrankungen, G. Thieme Verlag Stuttgart 1968
- (14) Gabrilove, J.L., S. Alvare, J. Churg: Generalized and localized (pretibial) myxoedema: effect of thyroid analogues and adrenal glucocorticoids. J.clin.Endocr. 20 (1960) 825
- (15) Haumann, W., R. Voss, J.H. Schaff, F. Ehrenbrand: Endokrinologie 38 (1959) 1
- (16) Horst, W. und K. Ullerich: Hypophysen-Schilddrüsenerkrankungen und endokrine Ophthalmopathie. Stuttgart F. Enke 1958
- (17) Horster, F.A.: Biologischer Nachweis von thyreotropem Hormon (TSH) und Exophthalmus produzierendem Faktor (EPF) im Serum bei endokriner Ophthalmopathie. Verhandl. dtsch. Ges. inn. Med. 70 (1964) 937
- (18) - Exophthalmus produzierender Faktor (EPF) und thyreoidaler Jodumsatz bei der endokrinen Ophthalmopathie. Acta endocr. 46 (1964) 95
- (19) - Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 71 (1965) 275
- (20) - Die Wirkung von D-Thyroxin auf den experimentellen Exophthalmus und auf den Exophthalmus produzierenden Faktor (EPF) im Serum. Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol. 250 (1965) 260
- (21) - Endokrine Ophthalmopathie. Springer-Verlag, Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik Band 20 1967
- (22) - Zur Pathophysiologie der endokrinen Ophthalmopathie in E. Klein: Die konservative Therapie der gutartigen Schilddrüsenerkrankheiten. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart 1970
- (23) - H. Schleusener und K. Schimmelpfennig: Neue Befunde zur Pathogenese der Basedowschen Krankheit. Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 661-663
- (24) --- Die Bedeutung von thyreotropem Hormon (TSH), Long-Acting-Thyroid-Stimulator (LATS) und exophthalmusproduzierendem Faktor (EPF) bei verschiedenen Formen der Schilddrüsenüberfunktion. Dtsch. med. Wschr. 92 (1967) 674
- (25) Huber, A.: Trans. Ophthal. soc. U.K. 82 (1962) 455

- (26) Iversen, L.: Hormonal influence on connective tissue, in: Asboe - Hansen: connective tissue in health and disease. Kopenhagen, Munksgaard (1954) 130-150
- (27) Kadin, M.: Hyaluronidase in thyrotropic exophthalmos. Amer. J. Ophthalm. 33 (1950) 962
- (28) Klein, E.: Internist 1 (1960) 364
- (29) Klotz, H.P.: Régression d'une exophtalmie oedémateuse maligne par les oestrogène et la radiothérapie de la région hypophysaire. Ann. Endocr. (Paris) 9 (1948) 184
- (30) Iurihara, H., A. Noguchi, Y. Oozeki and S. Sato: An evaluation of the long-acting thyroid stimulator in hyperthyroidism. V. Int. Thyroid Conference Rom 1965 Abstr. 126
- (31) Kutzim, E.: Diskussionsbemerkung zu F.A. Horster (1964) Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70 (1964) 949
- (32) Lamberg, B.-A.: Die internist. Behandlung der endokrinen Ophthalmopathie (Thyreo-hypophysäres Syndrom): In Oberdisse und Klein: Fortschritte der Schilddrüsenforschung, Stuttgart: G. Thieme 1962
- (33) Lamberg, B.-A., O. Wegelius, B. Kuhlbach and C. Olin-Lamberg: An unusual case of exophthalmos with general connective tissue changes. Acta endocr. (Kbh.) 33 (1960) 613
- (34) Laurent, C.P.E. and J.W. Scopes: Hyaluronidase in the treatment of exophthalmic ophthalmoplegia. Lancet 2 (1955) 537
- (35) Lebersohn, J.E.: Hyaluronidase in ocular surgery and therapy Amer. J. Ophthalm. 33 (1950) 865
- (36) Ludwig, A.W., N.F. Boas and L.J. Soffer: Role of Mucopolysaccharides in pathogenesis of experimental exophthalmos. Proc. Soc. exp. Biol. 73 (1950) 137
- (37) McKenzie, J.M.: Studies on the thyroid activator of hyperthyroidism. J.clin. Endocr. 21 (1961) 635
- (38) McKenzie, J.M.: Pathogenesis of Graves' disease: Role of the Long-Acting-Thyroid-Stimulator. J.clin. Endocr. 25 (1965) 424

- (39) Noguchi, A., H. Kurihara and S. Sato: Clinical studies on the Long-Acting-Thyroid-Stimulator. J. clin. Endocr. 24 (1964) 160
- (40) Oberdisse, K.: Die Behandlung der Hyperthyreosen mit antithyreoidalen Substanzen. Dtsch. med. Wschr. 81 (1956) 506
- (41) - Die medikamentöse Behandlung von Schilddrüsenerkrankheiten in Grab und Oberdisse. Stuttgart: G. Thieme 1959
- (42) - Die Behandlung der Hyperthyreose. Internist 4 (1963) 305
- (43) - E. Klein: Die Krankheiten der Schilddrüse, G. Thieme 1967
- (44) Pimstone, B.L., R. Hoffenberg and E. Black: Parallel assays of thyrotropin Long-Acting-Thyroid-Stimulator and exophthalmos producing substance in endocrine exophthalmos and pretibial myxoedema. J. clin. Endocr. 24 (1964) 976
- (45) Pinchera, A., M.G. Pinchera and J.B. Stanbury: Thyrotropin and Long-Acting-Thyroid-Stimulator assays in thyroid disease. J. clin. Endocr. 25 (1965) 189
- (46) Schleusener, J., P.V.N. Murthy, J.M. McKenzie: European Thyroid Association, Marseille 1968
- (47) Schwarz, F., P.J. derKinderen and M.Houstra-Lanz: Exophthalmos-producing activity in the serum and in the pituitary of patients with Cushing's syndrome and acromegaly. J. clin. Endocr. 22 (1962) 718
- (48) Sforzini, P., L. Patharin: Gazz. int. Med. Chir. 62 (1957) 921
- (49) Thomas, J.A., and J.B. Hales: Some aspects of thyroid ophthalmopathy. Med. J. Austr. 12 (1963) 45
- (50) Wegelius, P.: Hormonal influence on connective tissue. In: G. Asboe-Hansen: Connective tissue in health and disease. Copenhagen: Munksgaard (1954) 130
- (51) Werner, S.C.: Comparison of results of assay of thyrotropin by various methods. In: S.C. Werner: Thyrotropin. Springfield: Charles C. Thomas 1963
- (52) Zinnitz, F.Z.: Ges. inn. Med. 13 (1958) 499

Ich versichere ehrenwörtlich, daß
ich vorliegende Arbeit selbständig
verfaßt und außer der angegebenen
Literatur keine weiteren Hilfsquel-
len benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß
ich bisher von keiner anderen Seite
ein Dissertationsthema zur endgülti-
gen Bearbeitung erhalten habe.

Ganz besonders möchte ich Herrn
Prof. Dr. med. P. Freyschmidt für
die Unterstützung und Hilfsbereit-
schaft danken, die er mir während
der Dauer der Arbeit gewährt hat.

Lebenslauf

Ich, Andrea Buch, geb. Loebell, wurde am 18.7.1942 als Tochter der Kunsthandwerkerin Lilli Loebell und des Exportkaufmanns George von Gibara in Hamburg geboren.

Von 1948 bis 1956 besuchte ich die Grundschule und von 1956 bis 1960 den humanistischen Zweig der Kreuzschule in Dresden, wo ich 1960 das Abitur ablegte.

Von 1960 bis 1967 studierte ich Medizin, zuerst an der Humboldt-Universität in Ost-Berlin, später an der Universität Hamburg und an der Freien Universität Berlin.

Am 10.3.1964 bestand ich das Physikum an der Universität Hamburg und am 8.12.1967 das Staatsexamen an der Freien Universität Berlin.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich von 1968 bis 1970 am Städtischen Krankenhaus Moabit.

Am 27.4.1970 wurde mir die Bestallung als Arzt erteilt.

Seit 1968 bin ich verheiratet und habe einen Sohn.

Seit 1.1.1971 arbeite ich als Assistenzärztin an der Neurologisch-psychiatrischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Moabit.

